

Zur Therapie von Harnwegsinfektionen im Kindesalter

Luise Treiber

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

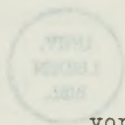
Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Zur Therapie von Harnwegsinfektionen
im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Luise Treiber

aus

München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1974



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	
A. Krankengut	4
B. Untersuchungsmethoden	5
C. Auswertungsmethoden	6
III. Ergebnisse	
A. Erregerverteilung und Erregerwechsel	9
B. Behandlungserfolge	11
C. Resistenzfragen	16
IV. Diskussion	23
V. Tabellenanhang	31
VI. Zusammenfassung	52
VII. Literatur	53

I. Einleitung

Die Diagnose "Harnwegsinfektion" (HWI) wird vom Kinderarzt mit am häufigsten gestellt. Sie dürfte im Krankenhaus zwischen 0,8 - 5,8 % aller aufgenommenen Kinder liegen (22, 34). Die große Bedeutung dieser Erkrankung für das spätere Leben geht daraus hervor, daß 30 - 60 % der Erwachsenen, die im Kindesalter eine HWI durchgemacht haben, unter einer chronischen Pyelonephritis leiden (33, 54). Sie liegt nach der Definition von DIAZ und JARAUSCH (12) immer dann vor, wenn eine Bakteriurie länger als drei Monate dauert oder mehr als einmal rezidiert. Wir unterscheiden, um die Krankheit besser abzugrenzen, bei uns die "primär chronische Pyelonephritis" ohne obstruktive Veränderungen der Harnwege und die "chronische" mit obstruktiven Veränderungen, wie Stenosen, Stein- und Mißbildungen oder Abflußbehinderungen bei neurologischen Erkrankungen. Bei beiden Formen ist eine langdauernde Chemotherapie bzw. ein operativer Eingriff unumgänglich.

Der Arzt, der über längere Zeit diese nierenkranken Kinder betreut, ist mit dem Erfolg seiner Bemühungen, wie viele Langzeitbeobachtungen zeigen, häufig nicht zufrieden. Zwar ist die Zahl der Todesfälle durch eine Urosepsis im frühen Kindesalter aufgrund der Chemotherapie fast verschwunden, jedoch läßt sich ein bestimmter Prozentsatz der Patienten trotz jahrelanger Antibiotikabehandlung nicht heilen. Nach KUNIN (29) sind es sogar 65 %. Warum es bei manchen Kindern immer wieder zu Rezidiven kommt, ist trotz der intensiven Forschung der letzten Jahre nicht geklärt worden.

Als eine der Ursachen für das Auftreten wiederholter Re-

zidive ist die Persistenz zellwanddefekter Bakterien im Nierengewebe (L-Formen und Späroblasten) diskutiert worden. (19, 23). Auch in unserer Klinik wurde dieser Frage nachgegangen. DASCHNER (10) konnte kürzlich nachweisen, daß zwar Sphäroblasten im Urin chronisch nierenkranker Kinder gefunden werden, für das nächste Rezidiv aber in den meisten Fällen eine neue Infektion mit einem anderen Erreger verantwortlich ist.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich die Frage über den Wert der chemotherapeutischen Behandlung schlechthin. Es ist seit langem bekannt, daß β -Lactam-Antibiotika, wie Penicilline und Cephalosporine, die L-Formen einerseits induzieren, sie aber andererseits therapeutisch nicht erreichen können. Hingegen sind die L-Formen für praktisch alle anderen Chemotherapeutika zugänglich.

Vor allem von diesen Fakten ausgehend, schien es wichtig, den Verlauf der chronischen Pyelonephritis unter verschiedenen therapeutischen Gesichtspunkten zu überprüfen. Vorausgesetzt, die L-Formen spielen für das Zustandekommen eines Rezidivs eine untergeordnete Rolle, müßten die sie induzierenden bakteriziden β -Laktam-Antibiotika zumindest ebenso effektiv sein, wie die sonst verwendeten Präparate. Ergänzend, gewissermaßen als Parallelsituation, ergibt sich zwangsläufig die weitere Frage, inwieweit bakteriostatische und bakterizide Antibiotika einen unterschiedlichen Einfluß auf den Behandlungserfolg haben. Es lag also im Rahmen unserer Untersuchung, die Wirksamkeit dieser Gruppen gegenüberzustellen. Hierbei muß noch die Gewebegängigkeit verschiedener Antibiotika berücksichtigt werden, die praktisch gleich null sein kann.

Wie die Untersuchungsergebnisse schon bald zeigten, waren

die tatsächlichen therapeutischen Erfolge nicht mit irgendwelchen theoretischen "chemotherapeutischen" Vorstellungen in Einklang zu bringen. Aufgrund dessen läßt sich die vorliegende Untersuchung letztlich nur auf die einfache, rein empirisch zu beantwortende Frage zurückführen: Gibt es bei den verschiedenen Präparaten unterschiedliche Therapieerfolge, ohne diese nun im einzelnen begründen zu können? Von den erwähnten Fragestellungen abgesehen, wird sich aber der klinisch erfahrene Arzt überhaupt fragen müssen, ob oder inwieweit eine differenzierte Chemotherapie bei den so verschiedenen Wirkungsansätzen einen Einfluß auf den Verlauf der chronischen Pyelonephritis hat.

II. Material und Methoden

A. Krankengut

Seit 1968 besteht an der Kinderklinik München eine Spezialprechstunde für Kinder mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen, in der die kleinen Patienten in regelmäßigen Abständen vorgestellt werden. Für unsere Arbeit wurden 174 Kinder, 156 Mädchen (91 %) und 15 Jungen (9 %) mit einer primär chronischen HWI erfaßt. Das Patientengut ließ sich aufgrund klinischer und radiologischer Untersuchungen wie folgt unterteilen:

1. ohne Fehlbildung	: 96 (ca. 55 %)
2. mit vesico-ureteralem Reflux	: 57 (ca. 33 %)
3. mit Doppelbildung	: 13
4. mit Divertikelbildung (Blase)	: 4
5. mit Nierenaplasie	: 2
6. mit AMS	: 2

Insgesamt wurden von Juli 1968 bis März 1973 bei diesen Kindern 3641 Untersuchungen durchgeführt, durchschnittlich 22 pro Patient, die Gesamtbeobachtungszeit betrug 4508 Monate (durchschnittliche Beobachtungszeit: 26 Monate, durchschnittliches Untersuchungsintervall: 5 Wochen). Mit in diesen Zahlen enthalten sind Untersuchungen während stationärer Aufenthalte, abgesehen von Zeiträumen, die sich an urologische Operationen (z.B. Reimplantationen bei V.U.R., bzw. Heminephrektomie bei Doppelbildungen) anschlossen.

B. Untersuchungsmethoden

1. Uringewinnung:

Für die bakteriologische Untersuchung wurde bei allen Kindern Mittelstrahlurin gewonnen, nachdem das äußere Genitale mit Leitungswasser gereinigt wurde. Die suprapubische Blasenpunktion kam nur dann zur Anwendung, wenn nach 2-3maliger Wiederholung keine eindeutigen Befunde erhoben wurden. Sie läßt sich als altersgebundene schwierige Methode nicht routinemäßig durchführen.

2. Urinuntersuchung:

2.1. Mikroskopische Urinuntersuchung:

Frischer unzentrifugierter Urin wurde unter dem Mikroskop in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer auf Leukozyten, Erythrozyten und andere Bestandteile hin untersucht (OLBING, 42).

2.2. Bakteriologische Urinuntersuchung:

a) Im Doppelversuch wurden in einer Urinverdünnung von 1:10 und 1:100 Oberflächenkulturen angelegt, wobei Blut- und Endoagar als Nährboden dienten. Die Platten wurden 24 Stunden bei 37 Grad bebrütet, dann die einzelnen Kolonien ausgezählt. Nach der allgemeinen gültigen Definition sprechen wir von einer nicht signifikanten Keimzahl, wenn weniger als 10^5 Keime /ml vorhanden sind. Werte darüber gelten als signifikant.

b) Alle in-vitro-Empfindlichkeitsprüfungen wurden mit der Blättchen-Methode durchgeführt. Als Nährboden diente der "Müller-Hinton-Agar". Die verwendeten Test-Blättchen enthalten folgende Antibiotikamengen:

Ampicillin	10 µg	Chloramphenicol	30 µg
Cephalexin	8 µg	Nitrofurantoin	100 µg
Gentamicin	10 µg	Nalidixinsäure	30 µg
Tetracycline	30 µg	Trimethoprim	125 µg

Nach 18-stündiger Bebrütung bei 37 Grad wurde je nach Hemmhofgröße die Resistenzlage bestimmt.

3. Serologische Tests:

Der homologe Antikörpertiter wurde mit Hilfe der indirekten Hämagglutination bestimmt (40). Das benötigte Antigen wurde aus Stämmen gewonnen, die man bei vorhergehenden Urinkulturen isolierte.

4. Klinische Symptome:

Als durch die HWI bedingt, werteten wir:

Fieber, Gedeihstörungen,
Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen,
Schmerzen im Nierenlager, Enuresis diurna bzw.
nocturna, Dysurie, Pollakisurie, trüber, bluti-
ger, übelriechender Urin.

C. Auswertungsmethoden:

1. Bei jedem Patienten wurden die Keimzahlbefunde mit dem entsprechenden Antibiotogramm, klinische Symptome, Leukozytenzahl im Urin, Antikörpertiter und die verordnete Therapie chronologisch erfaßt.
2. Berücksichtigt wurden nur Infektionen mit Monokulturen, wenn ihre Keimzahl signifikant war, oder nicht signifikant war und wenigstens 2 der folgenden Kriterien zusammentrafen (DASCHNER, 11):
 - a) Pyurien von mehr als 50 Leukozyten /ml unzentrifugiertem Urin.

- b) Klinische Symptome einer HWI (Fieber, Dysurie usw.)
 - c) Ansteigende bzw. überhöhte homologe Antikörpertiter, bestimmt mit der indirekten Hämagglutination.
 - d) Wenn bei chronischer Bakteriurie mit einer Erregerspezies eine nicht signifikante Keimzahl zwischen signifikanten Keimzahlen derselben Erregerspezies lag und das Untersuchungsintervall nicht länger als 3 Wochen betrug.
3. Dauer und Erfolg wurden für jedes Antibiotikum aus den einzelnen Krankengeschichten zusammengestellt. Die therapeutische Dauer umfaßt einen Zeitraum von maximal 21 Tagen. Von Therapieerfolg sprechen wir dann, wenn 3 Tage nach Absetzen der Chemotherapie der Urin steril war oder nicht signifikante Keimzahlen enthielten, mit Ausnahme der oben angeführten Kriterien. Wurde anschließend die Behandlung weitergeführt, um einem Rezidiv vorzubeugen, rechneten wir diesen Zeitraum zur Prophylaxe. Auch hier bewerteten wir die Behandlung als Erfolg, wenn die zwischenzeitlich durchgeführten Urinkontrollen unverdächtige Keimzahlbefunde ergaben. Da die Kinder oft nicht zur erforderlichen Kontrolluntersuchung in unserer Ambulanz erschienen, konnten nicht alle behandelten Rezidive für unsere Untersuchung berücksichtigt werden.
4. Relapse, dem deutschen Sprachgebrauch angeglichen, Rezidive mit dem gleichen Erreger, wurden nicht berücksichtigt, da nur in Einzelfällen eine Typisierung des Erregers stattfand. Wir sprechen nur dann von Erregerwechsel, wenn ein Keim einer anderen Spezies auftrat.
5. Signifikanzen zwischen Prozentsätzen wurden nach der

Formel berechnet, wie sie bei HASELHOFF und HOFFMANN (20) angegeben ist. Als statistisch signifikant gilt ein Z-Wert von 2,5.

III. Ergebnisse:

A. Erregerverteilung und Erregerwechsel

Während unserer Beobachtungszeit traten bei den 174 Kindern 690 Rezidive auf. Die Verteilung der einzelnen Erregerspezies ist in Abb. 1 dargestellt. Analog zahlreicher anderer Untersuchungen ist auch hier *E. coli* der bei weitem häufigste Erreger (62,5 %), es folgen Enterokokken (12,7 %) und *Proteus* (10,7 %) mit großem Abstand. Mit 4,5 % waren Klebsiellen beteiligt, in 4,6 % Staphylokokken, wobei coagulase positive und negative berücksichtigt wurden. *Pseudomonas aeruginosa* ist mit 2,6 % sehr viel seltener als bei den obstruktiven HWI. In nur 2,3 % handelte es

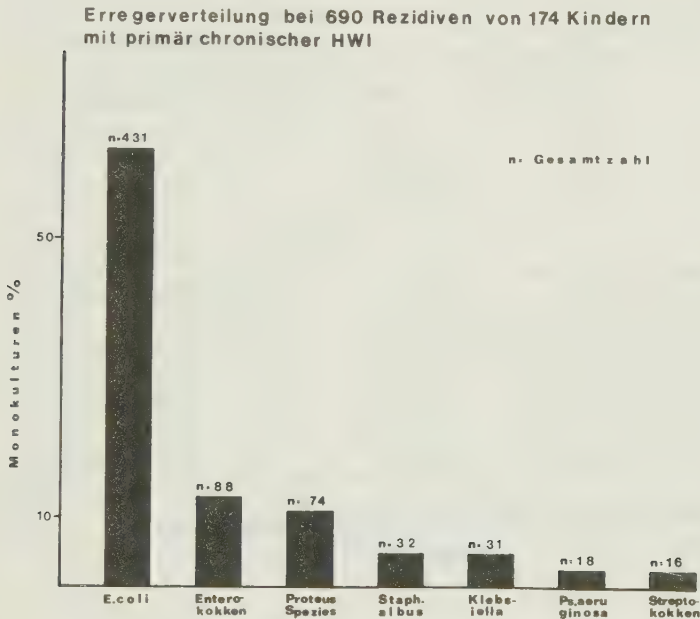


Abb. 1

sich um Streptokokken, die selten der Gruppe A und meist anderen Gruppen angehörten.

Wie oben bereits gesagt, können wir über die Zahl von Relapsen und Reinfektionen für diese Arbeit keine Aussagen machen. Im Rahmen anderer Untersuchungen an unserer Klinik wurden jedoch vor kürzerer Zeit serologische Typisierungen bei HWI vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß in 77,4 % Reinfektionen für das Rezidiv verantwortlich sind und in einem weit geringeren Prozentsatz echte Relapse. In Abb.2 ist der typische Verlauf einer HWI im Kindesalter dargestellt.

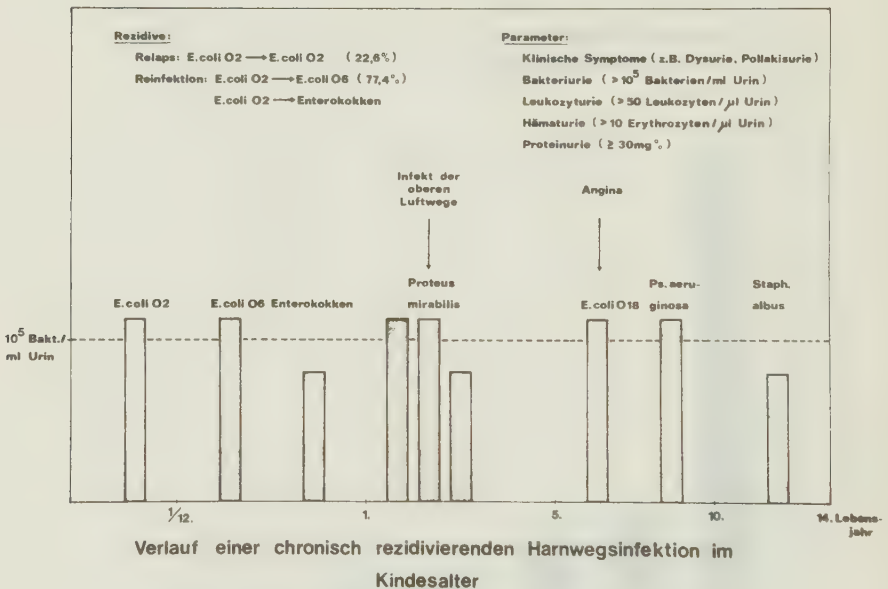


Abb. 2

B. Behandlungserfolge:

Wir überblicken einen Zeitraum von ca. 200 Therapiejahren, das sind 1,5 Jahre pro Kind, in denen wir über das Ansprechen der einzelnen Medikamente genauere Aussagen machen können. Abb. 3 stellt die Therapiedauer der einzelnen Medikamente und deren Kombinationen dar.

A N T I B I O T I K U M	Dauer der Therapie in Jahren
Nitrofurantoin	154,4
Nalidixinsäure	16,0
Trimethoprim + Sulfamethoxazol	12,2
Ampicillin	4,8
Chloramphenicol	4,3
Nitrof. + Chloramphenicol	2,7
Nitrof. + Ampicillin	2,5
Cephalexin	1,2
Sulfonamide	1,2
Gentamycin	0,7
gesamt	200,0

Abb. 3

Dauer der verordneten Antibiotika in Patientenjahren

Die Ergebnisse, die wir erzielten, sind, getrennt nach therapeutischer und prophylaktischer Gabe, in den Tab. 1 - 10 a aufgeführt. Fast alle Kinder wurden im Laufe der Beobachtung mit verschiedenen Medikamenten therapiert, der Wechsel des Medikamentes wurde meist durch Nebenwirkungen, Unverträglichkeit und Resistenzentwicklung des Keimes nötig.

Da die Patienten die vereinbarte Kontrolluntersuchung gelegentlich nicht einhielten, konnte bei nur 414 der 690 Rezidive der Therapieerfolg kontrolliert werden. 315 Bakteriurien traten drei Tage nach Absetzen der prophylaktischen Antibiotikagabe auf.

Im folgenden beschreiben wir die Ergebnisse, die wir mit den einzelnen Antibiotika und deren Kombinationen erzielten. Die in Klammern stehenden Prozentsätze geben die Erfolgsquote bei prophylaktischer Gabe an.

In unserer Klinik findet Nitrofurantoin sowohl für die Therapie des akuten Schubes, wie für die Dauerprophylaxe am meisten Verwendung. Die Erfolgsquoten lagen bei 88 % (83,9 %) (s. Tab. 1,1a).

Die Kombination von Nitrofurantoin mit Antibiotika, die zu einem hohen Nierengewebsspiegel führen, fand bei uns weit weniger Anwendung. 30 Rezidive wurden mit Nitrofurantoin und Chloramphenicol behandelt, wobei ein Heilergebnis von 93,3 % erzielt wurde, während der prophylaktische Erfolg nur 63,7 % betrug (s. Tab. 5,5a).

Nitrofurantoin wurde bei 20 Bakteriurien mit Ampicillin kombiniert, die Erfolgsquoten lagen bei 65 % (56 %) (s. Tab. 7,7a).

Ampicillin steht in der Häufigkeit der Gabe an 2. Stelle

(s. Tab. 2,2a). Die Erfolgsquoten sind 69,4 % (66,2 %).

Vergleicht man die Behandlungsergebnisse mit Chloramphenicol, (s. Tab. 4,4a), so läßt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen, die Erfolgsquote lag bei 70,8 % (65,2 %).

Die Behandlungserfolge mit Nalidixinsäure betrugen 67,5 % (80 %) (s. Tab. 3,3a).

Das Kombinationspräparat Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP u. SMZ) wurde verhältnismäßig selten verordnet, mit einem Erfolg von 80,8 % (86,5 %) (s. Tab. 6,6a).

Gentamycin brauchte nur in wenigen Fällen verordnet zu werden, die Erfolgsquoten lagen bei 70 % (66,7 %) (s. Tab. 9,9a).

Auch mit Cephalixin wurde vergleichsweise wenig behandelt, bei 3 Rezidiven fand eine Therapiekontrolle statt, der prophylaktische Erfolg betrug 64,7 % (s. Tab. 10,10a).

Die Sulfonamide wurden in der letzten Zeit weniger verordnet als in den Jahren davor. Erfolgsquoten: 54,5 % (75 %) (s. Tab. 8,8a).

Die Tetracycline seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt, wir verordneten sie wegen der im Kindesalter häufigen Nebenwirkungen selten.

Faßt man die Ergebnisse aller Antibiotika zusammen, die zur Therapie eingesetzt wurden, so konnten von den 414 Monokulturen 329 (79,5 %) in einem Zeitraum von maximal 21 Tagen erfolgreich behandelt werden. Nur in ca. 9 % war der Erreger weiterhin im Urin nachweisbar, in 5 % kam es zum Erregerwechsel. In nur 6,5 % waren resistente Keime verantwortlich für das Weiterbestehen der Bakteri-

urie. Legt man die Gesamtzahl der nach Absetzen der Therapie wieder aufgetretenen Rezidive unter Berücksichtigung des Antibiotogramms zugrunde, so waren 32 % der Keime gegen die vorangegangene Chemotherapie resistent. Nach prophylaktischer Gabe traten 315 Bakteriurien auf, von denen 43, das sind 13,5 %, resistent waren.

Vergleicht man den Therapieerfolg der einzelnen Antibiotika und faßt sie in Gruppen zusammen, so zeigt sich allein für Nitrofurantoin eine Überlegenheit gegenüber den anderen Medikamenten. Die Erfolgsquote dieses Antibiotikums ist signifikant besser, als die Gruppe der "degenerativen" Ampicillin und Cephalexin, und auch besser als die Medikamente, die hohe Gewebsspiegel erzeugen (Ampicillin, Cephalexin, Gentamycin, TMP u. SMZ). Kein signifikanter Unterschied ergab sich aus dem Vergleich der bakteriostatischen und der bakteriziden Antibiotikagruppen. Die Ergebnisse ergeben sich sowohl für die therapeutische, wie für die prophylaktische Gabe. Die Signifikanzwerte wie sie sich aus den einzelnen Gegenüberstellungen der therapeutischen Erfolgsquoten ergeben haben, sind der Abb. 4 zu entnehmen.

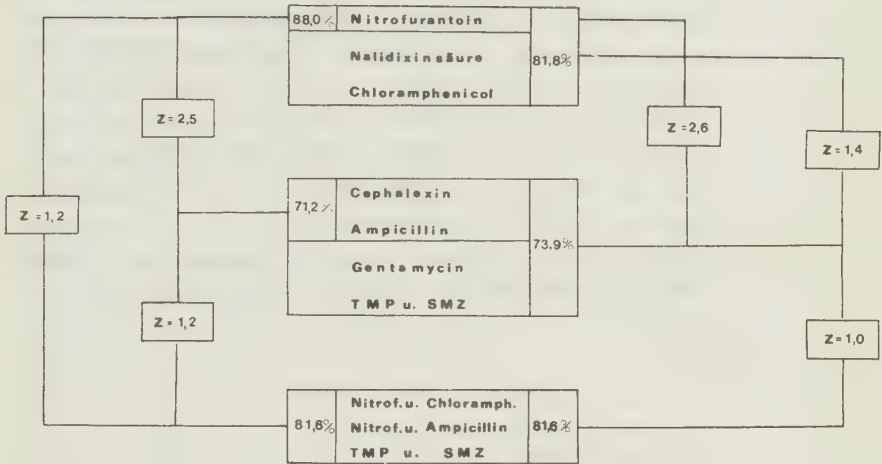


Abb. 4

Gegenüberstellung der therapeutischen Erfolgsquoten einzelner Antibiotika oder Antibiotikagruppen und deren statistische Signifikanz.

C. Resistenzfragen:

C.1. Trefferquote der einzelnen Antibiotika

Die Resistenzverteilung der einzelnen Erregerspezies kann den jeweiligen Tabellen entnommen werden (E = empfindlich, F = fraglich, R = resistent, ? = nicht getestet). Abb. 5 faßt noch einmal die Verteilung zusammen, wie sie sich bei Therapiebeginn für jedes Medikament ergab. Diese "Trefferquoten" sagen damit aus, wie hoch die Empfindlichkeit der Keime gegenüber dem Antibiotikum unter den üblichen Testbedingungen ist, unabhängig von ihrer Spezies und lassen damit in gewissem Maß Aussagen über den Therapieerfolg zu.

Antibiotikum	E		R	
	n	%	n	%
Nitrofurantoin	137	93,2	10	6,8
Ampicillin	27	81,8	6	18,2
Nalidixinsäure	25	80,6	6	19,4
Chloramphenicol	35	94,6	2	5,4
Gentamycin	9	90,0	1	10,0

Abb. 5

Trefferquoten der einzelnen Antibiotika
(n = Anzahl der getesteten Erreger)

Rechnet man die fraglich empfindlichen (F) zu den empfindlichen (E) Keimen, so resultiert für Chloramphenicol, Nitrofurantoin und Gentamycin die höchste Trefferquote. Bei Nalidixinsäure und Ampicillin liegen die Prozentsätze etwas niedriger, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant.

C.2. Resistenzentwicklung unter verschiedenen Antibiotika bei langdauernder Verabreichung:

Es wurde oben bereits aufgeführt, daß 32 % der Rezidive, die 3 Tage nach Absetzen der Therapie auftraten, durch resistente Keime verursacht wurden. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied für die jeweiligen Medikamente. Abb. 6 bringt eine Übersicht der behandelten Bakteriurien und den 3 Tage nach Absetzen der Medikamente auftretenden resistenten Keim.

Verfolgt man die Resistenzentwicklung unter prophylaktischer Antibiotikagabe, so ergibt sich ein anderes Ergebnis. Sowohl gegen Ampicillin als auch gegen Nalidixinsäure treten unter längerer Verabreichung signifikant mehr resistente Keime, als gegen Nitrofurantoin ($z = 4,2$, $z = 3,8$). Die Erreger Spezies kann den jeweiligen Tabellen entnommen werden, Abb. 7 gibt noch einmal eine zusammenfassende Übersicht.

Antibiotikum	therap. Keim	Em.	resistenter
Nitrofurantoin	E. coli	E	Pseudomonas
Ampicillin	E. coli	E	E. coli
	E. coli	E	Klebs. Gruppe
	E. coli	E	Klebs. Gruppe
Nalidixinsäure	Enterococcus	E	Enterococcus
	Enterococcus	E	Enterococcus
	Klebs. Gruppe	E	Klebs. Gruppe
Chloramphenicol	E. coli	E	E. coli
	E. coli	E	E. coli
	E. coli	E	E. coli
	E. coli	?	E. coli
	Enterococcus	?	E. coli
	Enterococcus	?	E. coli

Abb. 6

Entwicklung resistenter Keime unter Antibiotika-
therapie. (Em. = Empfindlichkeit)

Antibiotikum	n_g	n_r	%
Nitrofurantoin	168	12	7,1
Ampicillin	21	11	52,4
Nalidixinsäure	21	9	42,9
Chloramphenicol	11	3	27,3

Abb. 7

Frozentualer Anteil resistenter Keime bei Rezidiven nach prophylaktischer Antibiotikagabe.

n_g = Anzahl der getesteten Keime

n_r = Anzahl der resistenten Keime

Da aber innerhalb des Krankheitsverlaufes immer wieder auf ein anderes Antibiotikum umgestellt wird, dazu noch ein häufiger Erregerwechsel stattfindet, ist nur ein geringer Teil der Keime, die im späteren Krankheitsverlauf ein Rezidiv verursachen, resistent (Abb. 8). Eine Beziehung zwischen Therapiedauer und Resistenz der Keime konnte also nicht aufgedeckt werden.

Rezidiv Nr.	Erreger gesamt	Erreger resistent
6	22	6
7	19	3
8	19	2
9	18	5
10	16	3
11	16	4
12	11	2
13	9	2
14	5	2
15	4	1
16	4	2
17	3	1

Abb. 8

Übersicht über die im Krankheitsverlauf spät auftretenden Rezidive (Rezidiv-Nr.) und Angaben über den Anteil resistenter Keime

C.3. Der Wert bakteriologischer in-vitro-Resistenztestung für die Chemotherapie.

Es bleibt zu erörtern, inwieweit die in-vitro-Resistenztestung Aussagen zuläßt über den Erfolg der Therapie. Aus den Tabellen 1 - 10a geht hervor, daß ein gewisser Prozentsatz von Rezidiven mit einem Medikament behandelt wurde, gegen das der Keim resistent war. Dies liegt zum größten Teil daran, daß eine Thera-

pie immer einsetzen muß, bevor das Ergebnis der Resistenztestung vorliegt. Aus Abb. 9 geht hervor, daß, mit Ausnahme von Nalidixinsäure, mehr als die Hälfte resistenter Keime mit Erfolg behandelt werden konnte, und damit die in-vitro-Testung nur bedingt aussagekräftig ist. Dies läßt sich damit erklären, daß die Blättchen-Konzentrationen teilweise unter den in vivo erreichten Antibiotika-Spiegeln liegen.

Antibiotikum	resistenter Keim	n	Behandlungsergebnis		
			+	Ø	EW
Nitrofurantoin	E. coli	2	2		
	Enterococcus	1	1		
	Proteus Spez.	5	3	1	1
	Klebs. Gruppe	1		1	
	Staphylococcus	1	1		
Ampicillin	E. coli	2	1	1	
	Enterococcus	2		1	1
	Klebs. Gruppe	1	1		
	Pseudomonas aerg.	1	1		
Nalidixinsäure	E. coli	4	1	3	
	Enterococcus	1		1	
	Staphylococcus	1	1		
Chloramphenicol	E. coli	2	2		

Abb. 9

Behandlungsergebnis von Rezidiven mit resistenten Keimen

n = Anzahl der behandelten resistenten Keime

+

Ø = ohne Therapieerfolg

EW = Erregerwechsel

IV. Diskussion

In der Literatur sind zahlreiche Publikationen über die Therapie von HWI erschienen (5, 22, 24, 27, 28, 30, 34, 41, 48, 53), deren Ergebnisse jedoch weit voneinander abweichen. Die Erklärung liegt darin, daß jeder Verfasser von einem anderen Krankengut ausgeht, was wiederum Verlauf und Therapieerfolg in hohem Maß bestimmt. Zahlreiche Autoren schließen obstruktive Harnwegserkrankungen mit in ihre Untersuchungen ein (43, 51, 52), andere Arbeiten erfassen nur akute HWI (3, 14, 45). KIENITZ (25) differenziert zwar sehr genau nach Diagnose und Verlauf, es fehlen aber alle genaueren Angaben über die Beziehung zwischen Therapie und Erreger, der Erfolg wird ganz einfach mit "geheilt" bewertet. Sehr detailliert ist die Arbeit von GOETZ et al. (18), die bereits 1965 erschien und die Ergebnisse der Jahre 1930 - 63 erfaßt. Die Veröffentlichung von GÖHRING (17) läßt sich, was Therapie und Diagnose anbetrifft, am ehesten zum Vergleich für unsere Arbeit heranziehen, es fehlen aber auch hier genauere Angaben über die bakteriologischen Befunde. Wir haben in unserer Untersuchung nur Kinder berücksichtigt, die unter konsequenter Langzeitbeobachtung standen; außerdem machten wir eindeutige diagnostische Angaben (s. Methodik S.4). Hierbei wurde versucht, die Therapie von der Prophylaxe streng zu trennen. Selbstverständlich wurde das Resistenzverhalten der Keime berücksichtigt. Wir werden im Folgenden versuchen, die Ergebnisse der genannten Autoren so gut als möglich mit den unseren zu vergleichen.

Das Verteilungsmuster der einzelnen Erregerspezies, bei dem die überragende Bedeutung von E. coli hervortritt, stimmt mit den Untersuchungen der meisten Autoren überein. (7, 17, 18, 26, 28). Der geringe Prozentsatz von Ps. aerugi-

nosa und Klebsiellen läßt sich durch unser vorwiegend ambulantes, nicht obstruktives Krankengut erklären.

Im Rahmen unserer Untersuchung konnte allerdings häufig zwischen Relapsen und Reinfektionen nicht differenziert werden, weil in früheren Jahren größtenteils keine Typenidentifizierungen durchgeführt wurden. Man ist damit im Grunde aber in keiner schlechteren Situation als jeder behandelnde Arzt auch. Daß die Typen dauernd wechseln, ohne eine wesentliche Resistenzsteigerung zu erfahren, ist im übrigen seit langem bekannt. (MC CABE u. JACKSON, 36). Bei Untersuchungen, die vor kürzerer Zeit in unserer Klinik gemacht wurden, zeigte sich, daß tatsächlich 77,4 % der Rezidive Reinfektionen waren (s. Abb. 2). Die Bedeutung dieser Untersuchung ist vor allem in Richtung auf die Persistenzfrage zu sehen, d.h., in welchem Prozentsatz überhaupt Wiedererkrankungen mit dem gleichen Erreger auftraten. BRUMFITT (3) spricht von 17 % Relapsen und 3 % Reinfektionen, nach 10-tägiger Behandlung, wenn die Rezidivquote insgesamt 20 % beträgt. Nach Absetzen einer 6-monatigen Langzeitprophylaxe waren es bei rund einem Drittel dieselben Keime (5 %), in 11 % handelte es sich bei einer Rezidivquote von insgesamt 16 % um Neuinfektionen. Bei TURCK (52), dessen Ergebnisse nur für Ampicillin vorliegen, kam es sechs Wochen nach Absetzen der Therapie in 50 % zu Relapsen. KUNIN (28) gibt eine Neuinfektionsrate von 80 % an, wenn es sich um Rezidive nach erfolgreicher Behandlung handelt.

Aufgrund der Ergebnisse S.11 , Abb. 3, ist Nitrofurantoin das Therapeutikum der Wahl; es zeigte sowohl für den akuten Schub, wie für die Prophylaxe einen sehr guten Erfolg. Diese Erfahrung wird von vielen Autoren bestätigt. OLBING (43) berichtete, daß Nitrofurantoin zur Langzeitbehand-

lung besser geeignet sei als Sulfamethiazol und Rezidive bei schweren Verlaufsformen eher verhindert werden können. BAILEY (2) behandelte 50 Frauen, bei denen chronische HWI bekannt waren, im doppelten Blindversuch und hatte nach einem Jahr Beobachtungszeit in der Gruppe, die jeden Abend mit 50 mg Nitrofurantoin behandelt wurde, signifikant weniger Rezidive. Über den erfolgreichen Einsatz von Nitrofurantoin beim akuten Schub finden sich in der Literatur wenig Hinweise, lediglich KUNIN (28) führt es als Therapeutikum der ersten Wahl an.

Andere Autoren, wie KRÄMER (27), OEHME (41) und GEKLE (16) halten eine Kombination mit einem zweiten Antibiotikum, das Gewebespiegel erzeugen soll, für ratsam und schlagen dazu Ampicillin oder Chloramphenicol vor. Dieses Vorgehen wurde auch bei uns anfänglich praktiziert, wobei die Kombination Ampicillin und Nitrofurantoin schlechter abschnitt, was eher dem Ampicillin angelastet werden muß, denn es ist als alleiniges Therapeutikum bei der HWI signifikant schlechter als Nitrofurantoin. KINCAID-SMITH (26) veröffentlichte ähnliche Ergebnisse, jedoch ermittelte er keine signifikante Differenz zwischen diesen beiden Medikamenten. Zugunsten von Ampicillin fielen die Untersuchungen von BRUMFITT (6) aus, der einer Anzahl von 45 Patienten eine andere, bestehend aus 34 mit Nitrofurantoin behandelten, gegenüberstellte. ROHWEDDER (46) berichtete über seine Erfahrungen mit Ampicillin bei Kindern, die aber für uns nicht sehr aussagekräftig sind, da nur von einer "eindeutigen Besserung" gesprochen wird, die bei 20 von den 28 behandelten kleinen Patienten auftrat. Dabei lag die durchschnittliche Behandlungszeit mit 55 Tagen weit über der von uns zugrunde gelegten Dauer. Wir rechneten einen so großen Zeitraum bereits zur "Prophylaxe" und dabei schneidet Ampicillin wegen des hohen Anteils resistenter

keime an der Gesamtzahl der Rezidive sogar noch schlechter ab.

BRUMFITT (4) veröffentlichte 1972 eine Vergleichsstudie von Co-Trimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol, abgekürzt: TMP u. SMZ), Trimethoprim, Ampicillin und Cephalexin, die wiederum in heterogenen Patientengruppen getestet wurden. Es konnte für die beiden erstgenannten eine Heilungsrate von 83 % gegenüber 73 % für Ampicillin erzielt werden. Über TMP u. SMZ liegen noch zu wenig Daten bei uns vor. Sie scheinen aber die guten Erfahrungen anderer Autoren zu bestätigen (s. Tab. 6, 6a). So berichtet BUGNON (8) von 86 Kranken mit einer HMI, die für eine Woche unter anderem mit TMP u. SMZ und Ampicillin behandelt wurden, wobei das erste Präparat bessere Resultate erzielte. BURGIE (13) setzte TMP u. SMZ zur Langzeitbehandlung besonders bei obstruktiven Harnwegserkrankungen ein und erreichte bei den 14 Patienten eine Heilungsquote von 70 % nach einer 6-monatigen Behandlungszeit. Die Arbeit von GANTHALER (14) bringt einen Vergleich zwischen TMP u. SMZ und Chloramphenicol bei 57 geriatrischen Fällen. Auch hier schneidet TMP u. SMZ signifikant besser ab, es konnten selbst Bakteriurien, die auf Chloramphenicol nicht ansprachen, mit Erfolg behandelt werden. Von den 21 Monoinfektionen, bei denen Chloramphenicol eingesetzt wurde, sprachen nur 8 an. Unsere eigenen Ergebnisse bei 48 Bakteriurien fallen sehr viel besser aus, wir erzielten eine Erfolgsquote von 72 %.

Validixinsäure wurde bei uns noch recht häufig verordnet, gerade auch bei der Prophylaxe erzielten wir damit den anderen Antibiotika vergleichbare Ergebnisse. Die Erfahrung, wie sie CEHME (41) mitteilt, daß dieses "Hohlraumdesinfizienz" gegen Enterokokken völlig unwirksam sei,

können wir nicht bestätigen. Von KIENITZ (25) und ATLAS (1) wird darauf hingewiesen, daß es unter Nalidixinsäure zu einer raschen Resistenzentwicklung kommt. Auch dem widersprechen unsere Ergebnisse, da der Anteil resistenter Keime bei Mißerfolgen nicht höher liegt, als bei anderen Medikamenten; dies gilt sowohl für die prophylaktische, als für die therapeutische Gabe, mit Ausnahme von Nitrofurantoin.

Gentamycin wurde, bedingt durch unser Krankengut, nur in wenigen Fällen eingesetzt. Bei den 10 Patienten kam es dreimal zum Rezidiv, die aber durch Gentamycin empfindliche Keime verursacht wurden. HOLT (21) berichtete von 25 Kindern, deren Lebensalter meist unter 5 Jahren lag und die teilweise obstruktive Veränderungen der Nieren aufwiesen. Er konnte von den 25 Kindern 21 heilen, d.h. es folgte nach längerer Zeit kein Rezidiv.

Mit Cephalixin wurde bei uns vergleichsweise sehr wenig behandelt, Erfolgsergebnisse lassen sich daher nicht berichten. Das ausgezeichnete Therapieergebnis von 91 %, wie es MÖHRING (37) erreicht, scheint uns dennoch etwas zu hoch veranschlagt.

Die Sulfonamide kamen nur noch in seltenen Fällen zur Anwendung, ihre Bedeutung für die Therapie der HWI ist, wenigstens in Deutschland, durch andere Chemotherapeutika, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden, immer geringer geworden.

Insgesamt mag dieser Vergleich mit den anderen Publikationen eher verwirren, als die Situation zu klären, jedoch muß man sich nochmals vor Augen halten, was hier nicht berücksichtigt werden konnte, daß es sich nicht

nur um ein völlig verschiedenes Krankengut, sondern auch sehr voneinander abweichende Bewertungen des Heilerfolges handelte. Will man die Ergebnisse in einer brauchbaren Weise zusammenfassen, so lassen sich, und das ist hierbei entscheidend, nur innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen Relationen aufstellen, die Auskunft über die Wirkung der Chemotherapeutika geben. Dieser Vergleich scheint uns deshalb statthaft, weil das Keimpektrum sich letztlich in geradezu gesetzmäßiger Weise ähnelt.

Es bleibt die Frage zu erörtern, weshalb sich Unterschiede im Therapieerfolg zwischen einzelnen Antibiotika innerhalb der jeweiligen Untersuchung ergeben. Die These von KUNIN (28), die üblichen Medikamente seien alle ungefähr gleich effektiv, vorausgesetzt der Erreger sei empfindlich, trifft im großen und ganzen zu. Der Verfasser selbst fügt jedoch bereits einschränkend hinzu, daß höchstens Ampicillin eine Ausnahme machte, da es zur Protoplastenbildung neigte und bezeichnet an anderer Stelle Nitrofurantoin als Therapeutikum der ersten Wahl. Auch wir haben mit diesem Antibiotikum die besten Erfolge erzielt. Dieses Ergebnis unterstützt die These zahlreicher amerikanischer Autoren (30, 36, 50), die immer wieder betonen, daß vor allem die Höhe der Harnspiegel maßgebend für den Erfolg eines Antibiotikums ist, unabhängig von seiner bakteriostatischen oder bakteriziden Wirkung oder der Höhe des Serumspiegels. OLBING (43) führt den guten Erfolg von Nitrofurantoin auf Nierengewebsspiegel zurück, die durch experimentelle Arbeiten (9, 47, 55) erwiesen zu sein scheinen, obwohl in jüngster Zeit von NABER (38) Bedenken gegen die methodischen Verfahren geäußert wurden. NAUMANN (39) nimmt kritisch zum "Harninfizienz" Nitrofurantoin Stellung, seiner Überzeugung nach sind die Nierengewebskonzentrationen zu gering, um im Parenchym, und dort säße der

eigentlich infektiöse Herd, die chronische Pyelonephritis zur Ausheilung zu bringen. Jedoch ließ sich mit Antibiotika, die hohe Gewebsspiegel erreichen, kein besseres Ergebnis erzielen. Ampicillin, das wir als ein bakterizides Medikament mit hoher Gewebekonzentration dem Nitrofurantoin gegenüberstellen, brachte signifikant schlechtere Behandlungsergebnisse. Daß dies durch Späroblasten bedingt ist, wie zahlreiche Autoren glauben und danach ihre Therapie richten (49), wurde bereits eingangs bezweifelt. KUNIN (28) gibt als häufigsten Grund der Rezidive, die seiner Meinung nach durch Reinfektionen hervorgerufen werden, resistent gewordene Keime der Darmflora an und macht sie verantwortlich für das Mißlingen einer Dauertherapie mit Sulfonamiden, Tetracyclinen und Ampicillinen. LINCOLN (31, 32) bestätigte diese Annahme in zwei Arbeiten, in denen er über Kinder berichtet, die mit Sulfonamiden, Nitrofurantoin und Nalidixinsäure behandelt wurden. Er konnte in der Darmflora und in der Periurethralflora signifikant mehr resistente Keime nachweisen, wenn die Behandlung statt mit Nitrofurantoin mit Sulfonamiden erfolgte. Leider liegen für Ampicillin oder Chloramphenicol solche Untersuchungen noch nicht vor. In diese Richtung mag vielleicht unser Ergebnis weisen, daß unter prophylaktischer Gabe von Ampicillin signifikant mehr resistente Keime entstehen als unter Nitrofurantoin. Bei der oft durchgeführten Langzeitbehandlung wäre es in diesem Zusammenhang von Bedeutung, auch die infektiöse Resistenz zu kennen.

Trotzdem erscheint uns das Problem resistenter Erreger für das Fortbestehen einer chronischen Pyelonephritis in den Hintergrund zu treten. Nach unseren Untersuchungen waren von den Rezidiven, die drei Tage nach Absetzen der Therapie auftraten, 32 % resistente Keime, unter prophylaktischer Gabe nur 13,5 %. Wir konnten auch zeigen, daß

die im Verlauf spät auftretenden Rezidive durchaus nicht immer von resistenten Keimen verursacht werden. Darüber hinaus konnten ca. die Hälfte der Erreger, die bei der in-vitro-Empfindlichkeitstestung Resistenz zeigten, mit Erfolg behandelt werden.

Betrachtet man das Gesamtergebnis der Antibiotikabehandlung, so zeigt sich, daß in 80 % die Bakteriurien mit Erfolg therapiert werden konnten, eine Zahl, die sich auch bei MCCABE (36) findet. Warum es aber trotz prophylaktischer Behandlung früher oder später wieder zu einem Rezidiv kommt, ist letztlich ungeklärt. Verfolgt man die Krankheitsverläufe von Kindern, die schon über Jahre bei uns in Behandlung sind, stellt sich heraus, daß die Zahl der Schübe nicht wesentlich gesunken ist. Bei manchen dieser Patienten konnte nachgewiesen werden, daß sie ihre Tabletten gar nicht oder nur unregelmäßig einnehmen (11). Bei anderen treten trotz regelmäßiger Einnahme Rezidive auf. Man ist geneigt, bei diesen Kindern an einen von den Antibiotika unbeeinflußbaren Patho-Mechanismus zu denken. OLBING (44) fand bei einer virusserologischen Untersuchung, daß ECHO-Viren zu akuten, bakteriellen Infektionen disponieren. MARGET (35) stellte kürzlich die Hypothese auf, daß es sich bei der primär chronischen Pyelonephritis um eine Auto-Immun-Erkrankung handeln könne, deren Maximum an klinischen Manifestationen in das 4. - 5. Lebensjahr zu legen wäre, wenn die Kinder im Säuglingsalter Harnwegsinfektionen durchgemacht haben und damit das Nierengewebe sensibilisiert worden ist. Diese Hypothese bedarf jedoch weiterer klinischer und experimenteller Untersuchungen.

V. Tabellenanhang:

In den Tabellen werden folgende Abkürzungen benutzt:

Resistenztestung:

E = empfindlich

F = fraglich

R = resistent

? = nicht getestet

Behandlungsergebnis:

Therapie:

n_1 = Anzahl der behandelten Rezidive

n_2 = Erfolgreiche Behandlung

n_3 = Rezidive nach Chemotherapie, davon

E = die gleiche Erregerspezies empfindlich

R = die gleiche Erregerspezies resistent

EW_E = Erregerwechsel empfindlich

EW_R = Erregerwechsel resistent

Prophylaxe:

n_1 = Anzahl der Untersuchungen während prophylaktischer
Behandlung

n_2 = Erfolgreiche Prophylaxe

n_3 = Rezidive nach Chemotherapie

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 2865
2. Anzahl der Patienten : 121
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 175

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	95	1	2	18	116
Enterococcus	21	0	1	2	24
Proteus Sp.	4	3	5	5	17
Klebs. Gruppe	2	0	1	0	3
Pseudom.aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	9	0	1	2	12
Streptococcus	1	1	0	1	3

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
175 (100)	154 (88)	21 (12)
		davon
		E= 12
		R= 2
		EW _E = 6
		EW _R = 1

Tab. 1

Therapie mit Nitrofurantoin

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 53527
2. Anzahl der Patienten : 160
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 1233
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 198

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	106	3	1	18	128
Enterococcus	22	0	2	3	27
Proteus Sp.	5	5	5	3	18
Klebs. Gruppe	2	1	2	2	7
Pseudom. aerg.	0	0	2	0	2
Staphylococcus	9	0	0	0	9
Streptococcus	2	1	0	4	7

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
1233 (100)	1035 (83,9)	198 (16,1)

Tab. 1a

Prophylaxe mit Nitrofurantoin

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 652
2. Anzahl der Patienten : 40
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 49

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	16	1	2	10	29
Enterococcus	2	0	2	2	6
Proteus Sp.	6	1	0	2	9
Klebs. Gruppe	0	1	1	1	3
Pseudom.aerg.	0	0	1	0	1
Staphylococcus	0	0	0	1	1
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
49 (100)	34 (69,4)	15 (30,6) davon E= 7 R= 3 $EW_E=3$ $EW_R=2$

Tab. 2

Therapie mit Ampicillin

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage)	:	1142
2. Anzahl der Patienten	:	50
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1)	:	68
4. Anzahl der Rezidive (n_3)	:	23

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	5	1	4	1	11
Enterococcus	1	0	0	0	1
Proteus Sp.	2	0	0	0	2
Klebs. Gruppe	0	1	4	1	6
Pseudom. aerg.	0	0	1	0	1
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	2	0	2

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
68 (100)	45 (66,2)	23 (33,8)

Tab. 2a

Prophylaxe mit Ampicillin

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 573
2. Anzahl der Patienten : 23
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 40

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	16	0	4	2	22
Enterococcus	2	0	1	4	7
Proteus Sp.	5	0	0	3	8
Klebs. Gruppe	1	0	0	0	1
Pseudom.aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	1	0	1	0	2
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
40 (100)	27 (67,5)	13 (32,5) davon E=5 R=6 EW _E =2 EW _R =C

Tab. 3

Therapie mit Nalidixinsäure

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 5290
2. Anzahl der Patienten : 37
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 150
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 30

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	6	0	4	1	11
Enterococcus	1	0	3	5	9
Proteus Sp.	0	0	0	3	3
Klebs. Gruppe	1	0	1	0	2
Pseudom. aerg.	0	0	1	0	1
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	3	0	0	0	3

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
150 (100)	120 (80)	30 (20)

Tab. 3a

Prophylaxe mit Nalidixinsäure

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 563
2. Anzahl der Patienten : 28
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 48

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	24	0	2	6	32
Enterococcus	0	0	0	2	2
Proteus Sp.	7	0	0	2	9
Klebs. Gruppe	1	1	0	1	3
Pseudom.aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	2	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
48 (100)	34(70,8)	14 (29,2) davon E= 3 R= 4 $EW_E = 5$ $EW_R = 2$

Tab. 4

Therapie mit Chloramphenicol

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 991
2. Anzahl der Patienten : 26
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 46
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 16

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	3	0	2	4	9
Enterococcus	1	0	0	0	1
Proteus Sp.	3	0	0	1	4
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	1	0	1	0	2
Streptococcus	0	0	0	0	0

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
46 (100)	30 (65,2)	16 (34,8)

Tab. 4a

Prophylaxe mit Chloramphenicol

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 408
2. Anzahl der Patienten : 20
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 30

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	17	0	1	2	20
Enterococcus	0	1	0	0	1
Proteus Sp.	2	0	2	2	6
Klebs. Gruppe	1	0	0	0	1
Pseudom.aerg.	0	0	1	0	1
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
30 (100)	28 (93,3)	2 (6,7) davon E= 1 R= 1 EW _E = 0 EW _R = 0

Tab. 5

Therapie mit Nitrofurantoin u. Chloramphenicol

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage)	:	577
2. Anzahl der Patienten	:	19
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1)	:	24
4. Anzahl der Rezidive (n_3)	:	8

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	3	0	1	1	5
Enterococcus	1	0	0	0	1
Proteus Sp.	1	0	0	0	1
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	0	0	0	0	0

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
24 (100)	16 (63,7)	8 (36,3)

Tab. 5a

Prophylaxe mit Nitrofurantoin u. Chloramphenicol

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 362
2. Anzahl der Patienten : 17
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 26

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	8	0	0	9	17
Enterococcus	0	0	0	2	2
Proteus Sp.	0	0	0	2	2
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom.aerg.	0	0	0	2	2
Staphylococcus	1	0	0	1	2
Streptococcus	0	0	0	1	1

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
26 (100)	21 (80,8)	5 (19,2) davon E= 0 R= 0 EW _E = 5 EW _R = 0

Tab. 6

Therapie mit Trimethoprim u. Sulfamethoxazol

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 4132
2. Anzahl der Patienten : 30
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 96
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 13

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	4	0	0	4	8
Enterococcus	1	0	0	0	1
Proteus Sp.	0	0	0	0	0
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	1	1
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	0	0	0	2	2

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
96 (100)	83 (86,5)	13 (13,5)

Tab. 6a

Prophylaxe mit Trimethoprim u. Sulfamethoxazol

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 276
2. Anzahl der Patienten : 17
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 20

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	12	0	1	2	15
Enterococcus	1	0	0	0	1
Proteus Sp.	0	0	0	1	1
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom.aerg.	0	0	2	0	2
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
20 (100)	13 (65)	7 (35) davon E = 2 R = 3 $EW_E = 0$ $EW_R = 2$

Tab. 7

Therapie mit Nitrofurantoin u. Ampicillin

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 662
2. Anzahl der Patienten : 14
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 25
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 11

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	5	0	2	1	8
Enterococcus	2	0	0	0	2
Proteus Sp.	0	0	0	0	0
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	1	0	0	0	1
Streptococcus	0	0	0	0	0

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
25 (100)	14 (56)	11 (44)

Tab. 7a

Prophylaxe mit Nitrofurantoin u. Ampicillin

Therapie:

1. Dauer (Tage) : 116
2. Anzahl der Patienten : 11
3. Anzahl der Rezidive (n_1) : 11

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	1	0	0	6	7
Enterococcus	0	0	0	1	1
Proteus Sp.	0	0	0	1	1
Klebs. Gruppe	0	0	0	2	2
Pseudom.aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
11 (100)	6 (54,5)	5 (45,5) davon E= 5 R= 0 EW _E = 0 EW _R = 0

Tab. 8

Therapie mit Sulfonamiden

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 304
2. Anzahl der Patienten : 10
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 12
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 3

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	0	0	0	0	0
Enterococcus	0	0	0	2	2
Proteus Sp.	0	0	0	0	0
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	0	1	1

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
12 (100)	9 (75)	3 (25)

Tab. 8a

Prophylaxe mit Sulfonamiden

Therapie:

- | | | |
|----------------------------------|---|-----|
| 1. Dauer (Tage) | : | 106 |
| 2. Anzahl der Patienten | : | 6 |
| 3. Anzahl der Rezidive (n_1) | : | 10 |

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	0	0	0	0	0
Enterococcus	0	0	0	0	0
Proteus Sp.	2	0	0	0	2
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom.aerg.	6	0	0	0	6
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	1	0	1	0	2

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
10 (100)	7 (70)	3 (30) davon E= 2 R= 1 EW _E = 0 EW _R = 0

Tab. 9
Therapie mit Gentamycin

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 170
2. Anzahl der Patienten : 4
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 12
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 4

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	0	0	0	0	0
Enterococcus	0	0	0	0	0
Proteus Sp.	2	0	0	0	2
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	1	0	0	0	1
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	1	0	0	0	1

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
12 (100)	8 (66,7)	4 (33,3)

Tab. 9a

Prophylaxe mit Gentamycin

Therapie:

1. Dauer (Tage)	:	57
2. Anzahl der Patienten	:	3
3. Anzahl der Rezidive (n_1)	:	3

Erreger	E	F	R	?	n_1
E. coli	2	0	0	0	2
Enterococcus	0	0	0	0	0
Proteus Sp.	0	0	0	0	0
Klebs. Gruppe	0	1	0	0	1
Pseudom.aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	0	0	0

4. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
3 (100)	3 (100)	0 davon E= 0 R= 0 EW _E = 0 EW _R = 0

Tab. 10

Therapie mit Cephalixin

Prophylaxe:

1. Dauer (Tage) : 371
2. Anzahl der Patienten : 6
3. Anzahl der Untersuchungen(n_1) : 17
4. Anzahl der Rezidive (n_3) : 6

Erreger	E	F	R	?	n_3
E. coli	3	1	0	0	4
Enterococcus	0	0	0	0	0
Proteus Sp.	0	1	0	1	2
Klebs. Gruppe	0	0	0	0	0
Pseudom. aerg.	0	0	0	0	0
Staphylococcus	0	0	0	0	0
Streptococcus	0	0	0	0	0

5. Behandlungsergebnis :

n_1 (%)	n_2 (%)	n_3 (%)
17 (100)	6 (35,3)	11 (64,7)

Tab. 10a

Prophylaxe mit Cephalixin

VI. Zusammenfassung:

Bei 174 Kindern mit primär chronischer Pyelonephritis wurden unter Antibiotikabehandlung 690 Rezidive beobachtet. Von 414 Rezidiven liegt eine Urinkontrolle nach therapeutischer Gabe vor. In 79,5 % konnte die Bakteriurie beseitigt werden, in ca. 14 % wurde dieselbe empfindliche Erregerspezies nachgewiesen, nur in 6,5 % traten resistente Erreger auf, das sind, bezogen auf die Gesamtrezidivzahl, ca. 32 %. Unter prophylaktischer Antibiotikagabe traten 315 Rezidive auf, von denen 43, das sind 13,5 % resistent waren.

Dieses Ergebnis ging auf Kosten von Ampicillin und Nalidixinsäure, unter deren lang andauernder Behandlung signifikant mehr resistente Keime entstanden. Nicht signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Resistenzentwicklung unter therapeutischer Gabe. Es konnten aber mehr als die Hälfte der Keime, die in-vitro Resistenz zeigten, mit Erfolg therapiert werden. Die im Verlauf spät auftretenden Rezidive waren nur zu einem kleinen Teil durch resistente Erreger verursacht, ihre Bedeutung für den Krankheitsverlauf scheint deshalb gering.

Bei der Bewertung des Behandlungserfolges jedes einzelnen Antibiotikums konnte nur für Nitrofurantoin ein signifikant besseres Ergebnis erzielt werden, dies gilt sowohl für die therapeutische als auch für die prophylaktische Gabe. Damit konnten wir zeigen, daß für den Erfolg eines Antibiotikums bei Harnwegsinfektionen die Höhe des Urinspiegels wichtiger ist als die Höhe des Serumspiegels, ferner, daß ein bakteriostatisches Therapeutikum einem bakteriziden nicht unterlegen sein muß.

VII. Literatur

1. A t l a s, E., H.Clark, F. Silverblatt, and M. Turck:
Nalidixic acid and oxalonic acid in the
treatment of chronic bacteriuria. Ann. Int.
Med. 70, 713 (1969)
2. B a i l e y, R.R., A.P. Roberts, P.E. Gower, and H.E.
de Wardener: Prevention of urinary tract
infection with low dose nitrofurantoin. Lancet
II, 1112 (1971)
3. B e r g s t r o e m, T., K. Lincoln, B. Redin, and
J. Winberg: Studies of urinary tract in-
fections in infancy and childhood. Acta
Paed. Scand. 57, 186 (1968)
4. B r u m f i t t, W., and R. Purcell: Double blind trial
to compare ampicillin, cephalixin, co-
trimoxazole and trimethoprim in treatment
of urinary infection. Brit. Med. J. 2,
673 (1972)
5. B r u m f i t t, W., and D.S. Reeves: Recent develop-
ments in the treatment of urinary tract in-
fections. J. Inf. Dis. 120, 61 (1969)
6. B r u m f i t t, W., A. Percival, and M.J. Carter: Die
Behandlung von Harnwegsinfektionen mit
Ampicillin. Übersetzung. Lancet I, 130 (1962)
7. B r u m f i t t, W., R. Purcell, N.W.H. Ormonde, J.McD.
Murdoch, and E. Wallace: Chronic bacteriuria due
to Escherichia coli. II. Correlation of micro-
biological, radiological, and biochemical
findings with the clinical results. J. Inf.
Dis. 120, 87 (1969)

8. B u g n o n, A., J. Sakellardès, L. Schelling et V. Bonifas: Sensibilité des germes aux antibiotiques et réponse clinique immédiate dans les infections urinaires. Schweiz. med. Wschr. 102, 1407 (1972)
9. C o c k e t t, A.T.K., A.P. Roberts, and R.S. Moore: Significance of antibacterial levels in the renal lymph during treatment for pyelonephritis. J. Urol. 95, 164 (1966)
10. D a s c h n e r, F.: Zur Pathogenität von L-Formen und Sphäroblasten bei der chronischen Harnwegsinfektion im Kindesalter. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A (im Druck)
11. D a s c h n e r, F., M. Grau, A. Kölling und W. Marget: Die Bedeutung nicht signifikanter Keimzahlen bei zuverlässig kontrollierter Therapie chronischer Harnwegsinfektionen. Mschr. Kinderheilkunde 121, 486 (1973)
12. D i a z, J.C.: Zitat nach K.H. Jarausch: Über die chronische Harnwegsentzündung des Säuglings. Urologe 1, 279 (1962)
13. D u r g i e, H.J., G.A. Macdonald, M.E.M. Allison, A.C. Kennedy, and J. McGeachie: Long term trimethoprim-sulphamethoxazole in the management of recurrent urinary infection. Scott. Med. J. 16, 504 (1971)
14. F o r b e s, P.A., K.N. Drummond, and M.B. Nogrady: Initial urinary tract infections: Observations in children without major radiologic abnormalities. J.Ped. 75, 187 (1969)

15. G a n t h a l e r, F., E. Böhni, und F. Huber:
Vergleichende Behandlung des chronischen
Harnwegsinfektes mit Bactrim und Chloram-
phenicol. Schweiz. Med. Wschr. 101, 832
(1971)
16. G e k l e, D. und V. Fischer: Kritische Aspekte zur
Pyelonephritis im Kindesalter. Münchn. Med.
Wschr. 26, 1397 (1967)
17. G ö h r i n g, G., E. Hilgenfeld, H. Seipelt und P.
Großmann: Rezidivhäufigkeit und Nebenwir-
kungen der Langzeittherapie der chronischen
Pyelonephritis im Kindesalter. Dtsch. Ges.
wesen 27, 494 (1972)
18. G o e t z, O., E. Shirvana und G. Linzenmeier: Zur
Therapie der Harnwegsinfektionen im Kindes-
alter. Fortschr.Med. 83, 672 (1967)
19. G u t m a n, L.T., M. Turck, and R.G. Petersdorf: Sig-
nificance of bacterial variants in urine of
patients with chronic bacteriuria. J. Clin.
Invest. 44, 1945 (1965)
20. H a s e l h o f f und Hoffmann: Kleines Lehrbuch der
Statistik. Walter de Gruyter & Co, Berlin
1970, S. 171, 301
21. H o l t, R.J., and R.L. Newman: Gentamycin in urinary
tract infections of children. Arch. Dis.
Childh. 43, 329 (1968)
22. H u n g e r l a n d, H. und K. Gellissen: Die Behand-
lung der Pyelonephritis im Kindesalter.
Ther. d. Gegenw. 106, 301 (1967)

23. K a l m a n s o n, G.M., and L.B. Guze: Role of
protoplasts in pathogenesis of pyelonephri-
tis. J.Amer. Med. Ass. 190, 1107 (1964)
24. K a s s, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs
in the management of infections of the
urinary tract. Am. J. Med.18, 764 (1955)
25. K i e n i t z, M. und B. von Langwüst: Antibakterielle
Therapie der Pyelonephritis im Kindesalter.
In: Pyelonephritis, experimentelle, immuno-
logische, epidemiologische und klinische
Probleme. Kienitz und Losse (Hrsg.) Bd. II
Georg Thieme Verlag Stuttgart. S. 344, 1971
26. K i n c a i d - S m i t h, R., and K.F. Fairley: Con-
trolled trial compairing effect of two and
six weeks' treatment in recurrent urinary
tract infection. Brit. Med. J. 2, 145 (1969)
27. K r ä m e r, D. und K. Kemper: Grundzüge der Antibak-
teriellen Behandlung der Pyelonephritis im
Kindesalter. Urologe 5, 206 (1971)
28. K u n i n, C.M.: Detection, prevention and management
of urinary tract infections. Lea & Febiger,
Philadelphia 1972 p. 78, 154, 158, 161
29. K u n i n, C.M., R. Deutscher, and A. Pagnin: Urinary
tract infection in school children: An
epidemiologic, clinical and laboratory study.
Medicine 43, 91 (1964)
30. L a n g, R., and St. Levin: Diagnosis and treatment
of urinary tract infections. Symposion on
Modern Concepts in Renal Disease. Med. Clin.
North Am. 55, 1439 (1971)

31. L i n c o l n, K., G. Lidin- Janson, and J. Winberg:
Resistent urinary infections resulting
from changes in resistance pattern of
faecal flora induced by sulfonamide and
hospital envirement. Brit.Med. J.3, 305
(1970)
32. L i n c o l n, K., G. Lidin-Janson, and J. Winberg:
Faecal and periurethral flora after oral
administration of sulfonamide, nitro-
furantoin and nalidic acid. Acta Paed.
Scand. 61, 643 (1972)
33. M a c a u l a y, D., and P. Sutton: The prognosis of
urinary infections in childhood. Lancet
II, 1318 (1957)
34. M a r g e t, W.: Diagnostik und Behandlung der Pyelo-
nephritis im Kindesalter. Ärztl. Praxis 8,
3785 (1970)
35. M a r g e t, W.: Early recognition of gram-negative
infections in infants especially concerning
urinary tract infections. Immuno-Symposion,
Vienna, Sept. 28 - 30th, 1973
36. M c C a b e, W.R., and G.G. Jackson: Treatment of
pyelonephritis. New Engl. J. Med. 20, 1037
(1965)
37. M ö h r i n g, K., H.G. Genster, and P.O. Madsen:
Treatment of urinary tract infections with
cephalexin. J. Urol. 106, 757 (1971)
38. N a b e r, K., P.O. Madsen, K.-H. Bichler und D. Sauer-
wein: Nierengewebsspiegelbestimmung von
Antibiotika. Infection 1, 208 (1973)

39. N a u m a n n, P.: Serum- und Urinkonzentrationen antibakteriell wirkender Substanzen. In : Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966. H. Losse und M. Kienitz (Hrsg.) Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 298, 1967
40. N e t e r, E.: Bacterial hemagglutination and hemolysis. Bact. Rev. 20, 166 (1956)
41. O e h m e, J.: Behandlung der Pyelonephritis im Kindesalter. Dtsch. Med. Wschr. 94, 1939 (1969)
42. O l b i n g, H.: Harnwegsinfektion und Harnbefund im Kindesalter. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969
43. O l b i n g, H., H.C. Reischauer, I. Kovacs: Prospektiver Vergleich von Nitrofurantoin und Sulfamethoxydiazin bei der Langzeittherapie von Kindern mit schwerer chronisch-rezidivierender Pyelonephritis. Dtsch. Med. Wschr. 49, 2469 (1970)
44. O l b i n g, H., E. Kuwert, P.G. Höher, H.-G. Bohlmann, H. Struck und H. Kaufmann: Zur Frage der Vorkrankheiten bei Harnwegsinfektionen - Virusserologische Untersuchungen. Infection 1, 71 (1973)
45. P r y l e s, C.V., B.A. Wherrett, and J.M. McCarthy: Urinary tract infection in infants and children. Am. J. Dis. Child. 108, 1 (1964)
46. R o h w e d d e r, H.J., P. Gördel, H. Althoff und Th. Wagner: Erfahrungen mit Ampicillin in der Behandlung der akuten und chronischen Pyelonephritis bei Kindern. Med. Welt 7, 363 (1967)

47. S c h i r m e i s t e r, J., F. Stephani, H. Willmann
und W. Hallauer: Der intrarenale Nitro-
furantointransport im Menschen. Klin. Wschr.
44, 402 (1966)
48. S c h i r m e i s t e r, J.: Erfolge und Mißerfolge
der bisherigen antibakteriellen Therapie
bei Pyelonephritis. In : Pyelonephritis,
experimentelle, immunologische, epidemiolo-
gische und klinische Probleme. H. Losse und
M. Kienitz (Hrsg.) Georg Thieme Verlag
Stuttgart, S. 292, Bd. III, 1972
49. S p i t z y, K.H.: Gentamycin in der bakteriellen
Kurenbehandlung. Med. Kl. 63, 1429 (1968)
50. S t a m e y, Th. A., D.E. Govan, and J.M. Palmer: The
localization and treatment of urinary tract
infections: The role of bactericidal urine
levels as opposed to serum levels. Medicine
44, 1 (1965)
51. T u r c k, M., A.A. Browder, and R.J. Lindemeyer:
Failure of prolonged treatment of chronic
urinary tract infections with antibiotics.
New Engl. J. Med. 267, 999 (1962)
52. T u r c k, M., K.N. Anderson, and R.G. Peterson:
Relapse and reinfection in chronic bac-
teriuria. New Engl. J. Med. 2, 70 (1966)
53. T r u s s, F.: Bakteriologisches Untersuchungsergeb-
nis und Antibiotikumtherapie bei vermute-
ten Harnwegsinfektionen. Med. Welt 17,
779 (1970)

54. W o o d r u f f, J.P., H.S. Everett: Prognosis in childhood urinary tract infections in girls. Amer. J. Obstet. Gynec. 68, 789 (1954)
55. W o o d r u f f, M.W., R.C. Malvin, and I.M. Thompson: The renal transport of nitrofurantoin. Effect of acid-base balance upon its excretion. J. Amer. med. Ass. 175, 1132 (1961)

Herr Prof. Dr. W. Marget übergab mir freundlicherweise das Thema dieser Arbeit. Dafür und für die wertvollen Anregungen und die hilfsbereite Unterstützung schulde ich meinen herzlichen Dank.

Danken möchte ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Daschner für viele Hinweise und freundliche Hilfen.

Lebenslauf

Am 6. Juni 1947 wurde ich als Tochter des Stadtarchivars Dr. phil. Bernhard Gericke und seiner Ehefrau Dr. med. Luise, geb. Gleinig, in Wolfsburg geboren. Ich besuchte dort die Volksschule und anschließend das Ratsgymnasium, wo ich am 20. September 1966 das Abitur bestand.

Das Studium der Human-Medizin nahm ich im Sommersemester 1967 an der Universität Erlangen auf. Nach sechs Semestern wechselte ich an die Universität München über, wo ich am 20. Dezember 1972 das Staatsexamen bestand. Seit Juli 1973 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

Im Juni 1974 habe ich geheiratet.

